



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 104 032** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 47/22**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97103218/14, 11.03.1997

(46) Дата публикации: 10.02.1998

(56) Ссылки: 1. Харкевич Д.А. Фармакология. - М.: Медицина, 1993, с.543. 2. US 4229468 A (Asai Germanium Research Institute), 21.10.80, A 61 K 31/28. 3. FR 2559488 A1 (Kakimoto Norihiro) 16.08.85, реферат, C 07 F 7/30, с.15 и 17. 4. JP 58146507 (Asai Germanium kenkyuszo K.K.) 01.09.83, реферат, A 61 K 31/32. 5. Кузовникова Т.А. и др. Усиление антимикробной активности грамицидина катионами тяжелых металлов. Антибиотики и химиотерапия. - М.: Медицина, 1990, т.35, N 4, с.24 - 27.

(71) Заявитель:

Общество с ограниченной ответственностью
"Снежный барс",
Щербинин Владимир Викторович,
Чернышев Евгений Андреевич

(72) Изобретатель: Щербинин В.В.,
Чернышев Е.А.

(73) Патентообладатель:

Общество с ограниченной ответственностью
"Снежный барс",
Щербинин Владимир Викторович,
Чернышев Евгений Андреевич

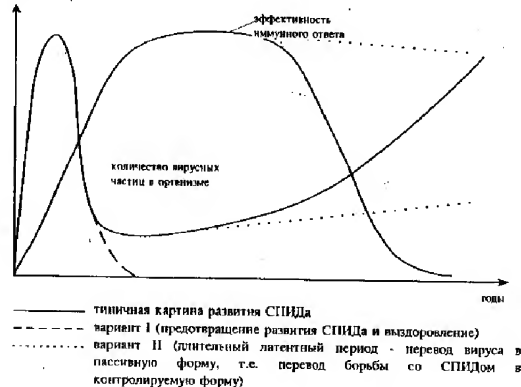
(54) СПОСОБ УСИЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, более точно к фармакотерапии, и может быть использовано для усиления лечебного эффекта лекарственных средств. Способ состоит в том, что лекарственные средства применяют вместе с 1-гидроксигерматраном (герматранол, 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-5-азабицикло [3.3.3] ундекан) и его производные и/или с производными

1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана, содержащие в качестве заместителя водород или органический радикал, или элементоорганический радикал, в том числе, производное лекарственных препаратов, которые вводят перорально или местно из

расчета 0,001-0,1 г в день. 6 з. п. ф-лы, 9 табл., 1 ил.



RU 2 104 032 C1

RU 2 104 032 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 104 032** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 47/22**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97103218/14, 11.03.1997

(46) Date of publication: 10.02.1998

(71) Applicant:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju "Snezhnyj bars",
Shcherbinin Vladimir Viktorovich,
Chernyshev Evgenij Andreevich

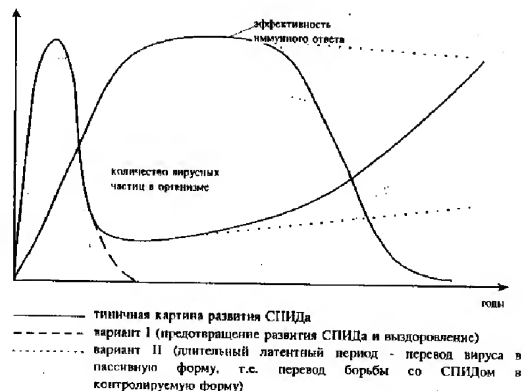
(72) Inventor: Shcherbinin V.V.,
Chernyshev E.A.

(73) Proprietor:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju "Snezhnyj bars",
Shcherbinin Vladimir Viktorovich,
Chernyshev Evgenij Andreevich

(54) **METHOD OF POTENTIATION OF MEDICINAL AGENT CURATIVE EFFECT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacotherapy.
SUBSTANCE: method involves the use of medicinal agents in combination with 1-hydroxygermatran (germatranol, 1-hydroxy-1-germa-2,8,9-trioxa-5-azabicyclo-[3.3.3]-undecane) and its derivatives and/or derivatives of 1-germa-2,8-dioxa-5-azacyclooctane containing hydrogen or organic radical or organoelemental radical as substituent involving derivative of medicinal preparations that were administrated orally or locally at dose 0.001-0.1 g/day. EFFECT: enhanced effectiveness of method. 7 cl, 9 tbl, 1 dwg



Изобретение относится к медицине, более точно, к фармакологии, и может быть использовано при фармакотерапии всех видов заболевания.

Поиск путей усиления действия лекарственных средств на организм человека идет давно. Это связано как с недостаточным лечебным эффектом вещества, так и с недостаточным количеством его, используемым для лечения и не подлежащим увеличению ввиду наступления токсического эффекта. Исследовались вещества различного состава, в том числе и германийорганические.

Среди германийорганических соединений широко изучено лечебное действие олигомера 2-карбоксиэтилгермсесквиоксана $(\text{O}_{1,5}\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_n$ и его производных, не подпадающих под формулы 1 и 11, приведенные в этом изобретении. Авторы применяли эти соединения и его производные в качестве самостоятельных лечебных средств. Имеются примеры их применения в косметике и в качестве самостоятельных пищевых добавок и в качестве самостоятельного лечебного средства [2]. 2-карбоксиэтилгермсесквиоксан и его производные были широко исследованы как самостоятельные противораковые препараты, однако в клинике оказались недостаточно эффективны [2].

Препарат проявлял лечебный эффект в больших дозах, обычно 100-200 мг в день, что оказалось позже ведет к различным нарушениям здоровья [2]. Авторами не было выявлено эффекта усиления лечебного действия известных лекарственных препаратов [2-11].

Часто для усиления основного фарм. эффекта лекарство используют на фоне всевозможных стимуляторов (например, специфическая антибактериальная терапия на фоне иммуностимуляции).

Наиболее близкими по действию к заявленным соединениям относятся применяемые в лечебной практике иммуностимулирующие средства.

Средства, стимулирующие (нормализующие) иммунные реакции, используют в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, злокачественных опухолей. В качестве иммуностимуляторов применяют биогенные вещества (препараты тимуса, интерферон, БЦЖ) и синтетические соединения (левамизол, натрия диэтилдитиокарбамат и др.) [1].

Тактивин (Т-активин) нормализует количество и функцию Т-лимфоцитов (при иммунодефицитных состояниях) стимулирует продукцию лимфокинов, $(\alpha$ - и β -интерферонов, восстанавливает подавленную функцию Т-киллеров и в целом повышает напряженность клеточного иммунитета. Применяют его при иммунодефицитных состояниях (после лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при хронических гнойных и воспалительных процессах и т.д.), лимфогранулематозе, лимфолейкозе, рассеянном склерозе [1].

Интерферон - известен в основном благодаря своей противовирусной активности. Вместе с тем показано, что он оказывает благоприятное влияние на течение

иммунных процессов. В сочетании с другими лекарственными средствами его применяют при лечении некоторых инфекций (например, гепатита), а также новообразований (особенно при миеломе, лимфоме из В-клеток) [1].

БЦЖ (BCG) используют для вакцинации против туберкулеза. В настоящее время БЦЖ применяют в комплексной терапии ряда злокачественных опухолей. БЦЖ стимулирует макрофаги и, очевидно, Т-лимфоциты. Положительный эффект отмечен при острой миелоидной лейкемии, некоторых видах лимфом (не относящихся к лимфоме Ходжкина), при раке кишечника и грудной железы [1].

К синтетическим препаратам относится левамизол (декарис). Применяется в виде гидрохлорида. Имеются данные, что левамизол оказывает стимулирующее влияние на макрофаги и Т-лимфоциты. Продукцию антител он не изменяет. Следовательно, основной эффект левамизола проявляется в нормализации клеточного иммунитета. Применяют его при иммунодефицитных состояниях, некоторых хронических инфекциях, ревматоидном артрите, ряде опухолей.

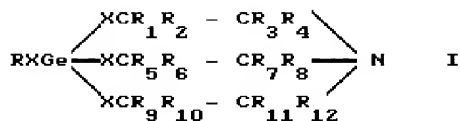
Назначают левамизол в комбинации со специфически действующими препаратами. Вводят внутрь. При его однократном приеме побочные эффекты практически не наблюдаются. Вместе с тем при повторных введениях левамизола, особенно, если дозы велики, возникают многие побочные эффекты, в том числе достаточно серьезные. Так могут быть выражены аллергические реакции (сыпь, лихорадка, стоматит), угнетение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз). Кроме того, отмечаются неврологические нарушения (возбуждение, бессонница, головная боль, головокружение) и диспепсические явления (тошнота, рвота, понос) [1].

Однако ни один из применяемых иммуностимуляторов не обладает столь широким спектром лечебного действия и не дает универсального повышения индекса лечебного действия лекарственных препаратов. Известные иммуностимуляторы также не снижают в значительной мере токсическое воздействие лекарственных препаратов на организм человека.

Все перечисленные иммуностимуляторы обладают побочными эффектами и не пригодны к длительному и постоянному применению [1]. Способ по источнику [1] взят в качестве прототипа для заявленного способа.

Предлагаемое изобретение позволяет преодолеть вышеуказанные недостатки применения левамизола и обеспечить повышение эффективности лекарственных средств независимо от вида лекарственного средства и вида заболевания.

Обнаружено, что некоторые германийорганические соединения формулы I и II при их совместном введении с лекарственными средствами усиливают лечебный эффект последних. Это - 1-гидроксигерматран (герматранол, 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-5-азабицикл о[3.3.3]ундекан) и его производные общей формулы (I):

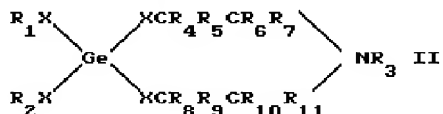


где R - водород или органический радикал или элементоорганический радикал, в том числе, производное лекарственных препаратов;

R₁-R₁₂ - водород или органический радикал или карбонильная группа;

X - кислород или сера;

а также производные от 1-герма-2,8-диокса-5-азациклооктана (II)



где R₁-R₂ - водород или органический радикал или элементоорганический радикал, в том числе производное лекарственных препаратов;

R₃ - R₁₁ - водород или органический радикал;

X - кислород или сера;

радикалы R₁ и R₂ могут быть химически связаны друг с другом.

Причем свойства этих веществ проявляются как при их совместном введении (I и II), так и при раздельном. Их вводят перорально, в виде инъекций или местно, в том числе на основе биорастворимых полимеров из расчета 0,001-0,1 г в день.

Применение германийорганических соединений приведенной общей формулы (I и II) (ГОС) приводит к значительному увеличению индекса лечебного действия.

Универсальность лечебного действия ГОС химических формул I и II патологических состояний объясняется нами наличием уникального сочетания фармакологических свойств: антитоксическое, противовоспалительное, антигипоксантное, иммуностимулирующее, адаптогенное, репаратное, ноотропное, антиоксидантное, противовирусное, противоопухолевое. Гипоксия, стимуляция перекисного окисления липидов, иммунодепрессия, развитие воспалительных процессов являются универсальными механизмами развития практически любой патологии.

Блокируя различные звенья развития заболевания, одновременно повышая сопротивляемость организма, ГОС способствует лечебному процессу, создавая при этом благоприятную почву для действия известных, лекарственных средств.

Аналогично ГОС усиливает действие биологически активных веществ, содержащихся в пище, применяемых в косметике и в лечебной косметике, а также усиливает лечебное действие целебных трав. Сами германийорганические соединения приведенной общей формулы (ГОС) практически не имеют токсичности при пероральном и инъекционном применении и не вызывают каких-либо неблагоприятных изменений в организме человека при постоянном их применении в терапевтических дозах в течении нескольких лет.

Изучение токсикологических свойств ГОС.

Опыты проведены на самцах белых мышей и крыс, подобранных в группы по восемь голов. Средство в неразведенном виде вводили с помощью шприца в желудок в объеме 0,5-0,6 мл мышам и 3,5-4,5 мл крысам. Животных до и после введения препарата в течение 3 - 4 ч не кормили. Параметры острой токсичности препарата ГОС для животных установить не удалось из-за невозможности введения больших доз средства в желудок. Поскольку средство в дозе двадцать тысяч мг/кг живой массы не вызвало клинических проявлений и гибели животных, то на основании трехкратного исследования мы условно принимаем за ЛД₅₀ 20000 мг/кг массы животного.

Кумулятивные средства изучены и было установлено, что коэффициент кумуляции средства составляет величину, большую 10. Согласно классификации химических веществ по величине кумуляции средство относится к веществам, не кумулирующим в организме животных.

Исследования функционального состояния нервной системы проводили по изменению суммационно-порогового показателя и поведенческих реакций; сердечно-сосудистой и дыхательной системы по изменению артериального давления, частоты пульса, частоты дыхания; почек - по изменению содержания белка в моче и диурезу; печени - по изменению содержания белка в крови, а также состава периферической крови, выполненные в подостром опыте на крысах, а также проводили гистологическое исследование внутренних органов подопытных животных в конце эксперимента. Было показано, что многократное введение ГОС подопытным животным в дозе 20000 мг/кг массы не вызвало нарушения функций нервной, сердечно-сосудистой системы, состояния печени, почек, сердца, селезенки, желудка, кишечника, а также изменения в крови.

В остром опыте при однократном и многократном воздействии средства на кожу крыс в течение трех недель установлено, что после окончания экспозиции и перед повторным нанесением средства толщина кожной складки не увеличена, как при однократной, так и при повторных аппликациях, тактильная чувствительность сохранена. Аналогичные результаты были получены при инъекционном введении препаратов. Препараты не обладали мутагенными, тератогенными и эмбриотоксичными свойствами.

Изобретение подтверждается примерами конкретного применения.

Вирусные заболевания. ГОС усиливает действие всех известных противовирусных препаратов производных адамантана - митандан, ремантадин, аналогов нуклеозидов - азидотимидин, ацикловир, ганцикловир, видаребин, идоксуридин, производных тиосемикарбазона - метисадон, интерферонов, фоскарнета натрия и других. Индекс лечебного действия возрастает до 4 раз, при одновременном снижении токсичности препаратов и уменьшении побочных эффектов (табл.4).

Герпетические инфекции. Количественное определение увеличения индекса лечебного действия противогерпетического препарата - соли тринатриевой фосфонуравьиной

кислоты 6-водной (субстанция фоскарнета) на модели генитального герпеса у самцов морских свинок.

Вирусы. В работе использован вирус простого герпеса (ВПГ) 2-го антигенного типа, штамм ВН. Штамм ВН выделен в 1975 г. А.К. Шубладзе и Т.М. Маевской от больного герпесом гениталий из смыва с пораженной поверхности. Вирус поддерживался серийными пассажами в культуре клеточной линии VERO. Перед началом экспериментальных исследований вирус хранили при -70°C. Титр вируса определяли по Риду и Мэнчу.

Животные. В работе использовали самцов морских свинок весом 250-300 г, которых содержали в стандартных условиях вивария.

Модели инфекции. Модель генитальной герпетической инфекции морских свинок воспроизводили путем заражения последних вирусосодержащей жидкостью, с инфекционным титром 5,0 IgТЦИД 50/мл по методике, описанной С.С. Маренниковой с соавт. (Маренникова С.С., Мацевич Г.Р., Чекунова Э.В. и др. Результаты и практическое использование новых форм экспериментальных моделей разных форм герпетической инфекции. Вopr. вирусол., 1986, N 1, с.59-65). Вирусосодержащая жидкость наносилась на предварительно скарифицированную кожу penis(a). Скарифицирование проводили с помощью хирургического ланцета, после того как животные были анестезированы эфиром. Размер площади скарификации составил 4-7 мм. Вирусосодержащую жидкость наносили с помощью пипетки сразу же после скарификации (с последующим втиранием).

Клинические симптомы экспериментального герпеса гениталий регистрировали ежедневно перед проведением лечения и прослеживали в течение всего периода болезни.

Критериями оценки тяжести инфекционного процесса служили следующие параметры: площадь и степень специфических поражений: наличие отека, гиперемии, орхита. Максимальная выраженность каждого признака составляла 4 балла. Данные признаки позволяли построить шкалу и отобразить ход болезни каждой из исследуемых групп графически от начала появления первых признаков заболевания до полного их исчезновения.

$$ИЛД_{\text{г}} = \frac{\text{сумма баллов в контроле} - \text{сумма баллов в группе животных, леченых препаратом}}{\text{сумма баллов в контроле}}$$

Препараты фоскарнет и ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматран в виде пленок на основе биорастворимых полимеров вводили животным в рот оставляли на слизистой рта до их полного растворения.

Лечение начинали через 48 ч после инфицирования при достаточно выраженных проявлениях болезни.

Описание исследуемых групп.

1-я группа содержала только инфицированных ВПГ-2 животных, неподвергавшихся обработке каким-либо препаратом.

2-я группа содержала животных, инфицированных ВПГ-2 и получавших 20 мг фоскарнета 1 раз в сутки.

3-я группа содержала животных, инфицированных ВПГ-2 и получавших 20 мг

фоскарнета в сочетании с 1 мг ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматраном 1 раз в сутки.

Результаты исследований. Первые признаки инфекции - небольшая отечность и отдельные везикулы появились на месте заражения через 24-48 ч. В последующие дни клинические проявления достигали максимума: постулезные элементы сливались между собой, появились кровоточащие изъязвления, признаки орхита. Затем инфекция затихала и к 11-17 суткам, животные практически выздоравливали. У части животных отмечали гиперализацию инфекционного процесса.

Использование фоскарнета в дозе 20 мг/свинка 1 раз в сутки (группа 2 животных) приводило к снижению выраженности симптоматики до 43 баллов ($P > 0,05$) - табл.1. Животные, леченные препаратами фоскарнет 20 мг + ГОС 1 мг в сутки, выздоравливали на 9 день после инфицирования или на 4,75 суток раньше, чем в группе 2, выраженность клинических проявлений инфекционного процесса отличалась от таковой в группе 2 уже на 3-4 сутки после начала применения данной комбинации и составляла 19,5 баллов, что на 23,5 балла меньше, чем в группе 2. Таким образом, индекс лечебного действия фоскарнета при совместном его применении с ГОС увеличился в 4,1 раза.

Также было выявлено, что применение препарата фоскарнет в сочетании с ГОС не оказывает токсического действия на инфицированных животных.

Клиническая апробация противогерпетического крема с действующими субстанциями фоскарнет натрия и ГОС*.

*ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматрана, дигерматранилокси, 1-(триэтилгермоксо)герматран.

Перед началом клинического изучения эффективности исследуемого крема у 10 здоровых добровольцев были поставлены кожные аллергические пробы с ним, не выявившие сенсибилизирующих свойств препарата.

С лечебно-профилактической целью крем был применен у 37 больных, страдавших простым герпесом. Все больные были в возрасте от 20 до 60 лет, однако, возраст подавляющего большинства пациентов составлял 20-40 лет. Среди больных было 25 женщин и 12 мужчин (табл.2).

Сыпь у всех больных была представлена пузырьковыми элементами на отечно-гиперемизированном фоне и сопровождалась зудом и чувством жжения. В зависимости от времени, прошедшего с момента начала заболевания, в клинической картине преобладали либо отека и гиперемия, либо везикулы, либо эрозии и корочки, образовавшиеся в результате эволюции пузырьков.

Крем наносился тонким слоем на пораженные участки кожи 2-3 раза в день.

Неприятных ощущений или усиления уже имеющихся чувства жжения и зуда не было.

Клиническое наблюдение выявило зависимость результатов лечения от времени его начала, о чем свидетельствуют данные, приводимые в табл. 3.

Для объективной оценки действия

препарата, в зависимости от стадии герпетического процесса мы условно разделили его на три фазы по принятой при изучении противогерпетических препаратов на кафедре схеме.

Первая фаза - начальная, характеризующаяся наличием субъективных ощущений, легким отеком и гиперемией в очаге поражения, продолжается без лечения в среднем 1-3 дня.

Вторая фаза - развернутых клинических симптомов длится в зависимости от локализации сыпи от 1 до 5-6 дней и проявляется множественными сгруппированными пузырьками на фоне нарастающих отека и гиперемии.

Третья фаза - завершение процесса, пузырьки лопаются с образованием эрозии, либо сосыхаются в корочки, после чего наступает регресс всех клинических проявлений. Продолжительность этой фазы колеблется в среднем от 3 до 8 дней.

Под высокой эффективностью лечения мы понимали быстрое купирование субъективных ощущений и абортывание высыпаний в течение 1-2 дней лечения. Применение крема считалось эффективным в тех случаях, когда продолжительность процесса в результате лечения сокращалась примерно в два раза. Отсутствие эффекта констатировалось в тех случаях, когда применение крема не влияло на естественное течение процесса.

Из табл.3 видно, что наиболее эффективным лечение было при его начале в первой фазе процесса.

При начале терапии в стадии развернутых клинических симптомов оно также отличалось эффективностью.

Отсутствие эффекта у трех больных можно объяснить поздним началом применения крема.

Следует отметить, что ни у одного больного не выявлено побочных эффектов в виде дерматита или неприятных субъективных ощущений.

У 10 больных до и после лечения проведены клинические анализы крови, которые не выявили патологического влияния на них терапии.

При клинических испытаниях крема, содержащего фоскарнет без применения ГОС*, обнаружилась его невысокая эффективность и клинические испытания были прекращены.

При проведении аналогичных испытаний с противогерпетическим препаратом ацикловир (замена фоскарнета на ацикловир) были получены аналогичные результаты: значительное увеличение лечебного действия ацикловира и уменьшение его побочных эффектов при его применении совместно с ГОС. *ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, 1-(триэтилгермокси) герматран.

Лечение простудных заболеваний и гриппа. Назначение ГОС в продромальном периоде острого респираторного заболевания оказало существенное влияние на развитие и протекание заболевания. (Пищевая добавка). Снижалась выраженность основных симптомов (температура, слабость, кашель, головная боль), сокращались сроки заболевания, резко снижалось количество осложнений.

Прием ГОС во время заболевания

гриппом (пищевая добавка) привел к появлению устойчивого иммунитета против гриппа (срок наблюдения пять лет). Заболевания гриппом не наблюдалось. Однако, возможно, грипп и наблюдался, но его симптомы были значительно ослаблены и не отличались от обыкновенной простуды. Срок заболевания длился 1-2 дня с небольшим повышением температуры. Смазывание носовых полостей мазями, содержащими биологически активные соединения с добавлением ГОС при начале простудного заболевания и при насморке, как правило, предупреждало и блокировало развитие заболевания и насморка. Таким образом появилась реальная возможность ликвидации эпидемий гриппа (табл.5).

Лечение СПИДа, оппортунистических инфекций при СПИДе, разработка вакцины против СПИДа.

Предлагаемые ГОС являются практически идеальными препаратами для лечения СПИДа, оппортунистических инфекций при СПИДе на фоне общепринятой терапии и разработке вакцины против СПИДа.

Терапевтический эффект азидотимидина проявляется, в основном, в первые 6-8 месяцев от начала лечения. Азидотимидин в основном не излечивает больных, а лишь задерживает заболевания. Кроме того, к нему развивается лекарственная устойчивость ретровируса. Из побочных эффектов азидотимидина на первое место выступают гематологические нарушения: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения. Возможна головная боль, бессонница, миалгия, угнетение функции почек.

Рассмотрим график (см.чертеж) типичного развития заболевания СПИДом, приведенный в работе Роберта Р. Редфильда и Дональда С. Берке (сплошная линия). По гипотезе авторов равновесие между HIV и иммунной системой в ходе инфекции постепенно смещается. В первые дни после заражения количество вирусных частиц в организме резко возрастает, затем развивается иммунный ответ и количество вирусных частиц существенно снижается. Какое-то время, обычно несколько лет, иммунная система еще функционирует нормально и сдерживает размножение вируса. Однако, он все же постепенно распространяется в организме и наступает момент, когда чаша весов склоняется в сторону вируса и иммунная система исчезает.

Лечение СПИДа осуществлялось на фоне принятой в настоящее время терапии СПИДа, включающей применение азидотимидина и его производных или других препаратов, иммуномодулирующих препаратов, а также активного лечения оппортунистических заболеваний. Доза ГОС составляет в среднем 20 мг в день при пероральном приеме и инъекционном применении в течении нескольких лет.

Терапевтическая картина лечения СПИДа в значительной степени меняется. Значительно растет эффективность применения азидотимидина, лекарственная устойчивость ретровируса не развивается или развивается медленно. Резко уменьшаются побочные эффекты, наблюдаемые обычно при применении азидотимидина. На графике (см. чертеж) приведена картина лечения СПИДа с применением ГОС на фоне

общепринятой терапии.

Вирус - возбудитель СПИДа может непосредственно повреждать органы и ткани, но, кроме этого, он, подрывая защитные силы организма, подготавливает почву для возникновения оппортунистических инфекций, т. е. заболеваний, обусловленных возбудителями, которые стали интенсивно размножаться в организме больного из-за повреждения его иммунной системы [13]. Установлено, что развитие определенных оппортунистических инфекций связано с количеством в крови Т-лимфоцитов, обладающих CD4. Когда хелперных Т-лимфоцитов становится меньше 400-200 в одном мл крови обычно проявляются первые инфекционные заболевания [13].

Применение ГОС при приеме в среднем 20 мг в день в течение нескольких лет на фоне постоянно совершенствующейся терапии оппортунистических инфекций при СПИДе явилось эффективным лечебным средством и дало следующие результаты: предупреждение развития инфекций, способствование предотвращению рецидивов (вторичная профилактика).

Действует общий заявленный принцип, увеличивается эффективность лекарственных препаратов, уменьшается развитие устойчивости к различным лекарственным препаратам различных оппортунистических заболеваний, особенно вирусных (табл.б).

Разработка вакцины против СПИДа.

Значительное повышение эффективности борьбы с вирусом СПИДа и оппортунистическими инфекциями, перевод борьбы со СПИДом в контролируемую форму дает возможность создания эффективных вакцин против СПИДа.

Предлагается сочетать применение субъединичных вакцин, представляющих собой комплекс фрагментов HIV с адьювантом или безвредный вирус, в генетический материал которого включают ген белка оболочки HIV или другие варианты вакцин с применением ГОС. Экспериментально подтвержденная выработка иммунитета против гриппа (срок наблюдения 5 лет) при применении ГОС во время заболевания гриппом дает возможность предположить высокую эффективность комплексной вакцины против вируса СПИДа.

Лечение тяжелых хронических неврологических заболеваний центральной и периферической нервной системы.

Особенностью таких заболеваний является тяжелое протекание, ранняя инвалидность, низкая эффективность традиционных средств. В большинстве случаев при применении ГОС наблюдалось улучшение общего состояния, уменьшение основных симптомов заболеваний, нормализация нарушенных или даже утраченных функций.

Болезнь Альцгеймера и старческие изменения в мозге.

Невропатологические исследования показали, что во многих развитых странах наиболее частую причину старческого слабоумия составляют аномальные образования в мозге, такие как синильные бляшки и нейрофибриллярные клубки, впервые описанные баварским психиатром Алоисом Альцгеймером в 1907 году [14]. Хотя

генетические основы болезни Альцгеймера очевидны, однако механизм патологических изменений в мозге не вполне ясен. Тем более амилоидные отложения, нейрофибриллярные клубки характерны не только для болезни Альцгеймера - они встречаются при десяти с лишним хронических заболеваниях мозга человека.

У большинства людей к 80 годам образуется хотя бы несколько синильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, особенно в гиппокампе и других областях мозга, важных для памяти. Большей частью разница между нормальным старением и болезнью Альцгеймера скорее количественная, чем качественная. Обычно при прогрессирующем слабоумии по типу болезни Альцгеймера наблюдается в той или иной (иногда значительной) степени больше зрелых бляшек и нейрофибриллярных клубков, чем у нормальных пожилых людей [14].

Таким образом, предотвращение или значительное замедление образования синильных бляшек и нейрофибриллярных клубков - ключ к терапии многочисленных заболеваний мозга человека и продлению его активной жизни.

Профилактика и лечение комплекса заболеваний мозга человека, в том числе, болезни Альцгеймера, а также продление активного периода жизни человека заключается в пероральном или инъекционном применении ГОС в среднем 20 мг в день на фоне общепринятой терапии или как пищевой добавки в течение нескольких лет. Прием ГОС блокирует или в значительной степени замедляет образование синильных бляшек и нейрофибриллярных клубков и таким образом предотвращает развитие заболеваний мозга человека, в том числе и болезнь Альцгеймера. При поздних случаях развития болезни при применении ГОС наблюдается замедление развития болезни и частичная ремиссия (табл. 7).

ГОС эффективен и при других тяжелых хронических заболеваниях центральной и периферической нервной системы.

В дозе в среднем 20 мг в день ГОС, перечисленные в табл. 7 и др., эффективны при рассеянном склерозе, эпилепсии, диабетической полиневропатии, токсическом полиневрите, при расстройствах мозгового кровообращения, профилактике инсультов, в постинсультном периоде и других заболеваниях.

ГОС являются мощным средством профилактики всех перечисленных неврологических заболеваний.

Пример 1. Больная М. 14 лет. Диагноз: эпилепсия, тяжелое течение, 20-25 судорожных приступов с потерей сознания. После курса лечения количество приступов сократилось до 5 в сутки. Ежедневно принимала до 8-9 препаратов одновременно без видимой эффективности. При назначении разработанных препаратов приступы сократились. Улучшение происходило на фоне отмены большинства специфических противосудорожных средств.

Пример 2. Больной К. 37 лет. Диагноз: Рассеянный склероз III степени, гидронефроз. Более 7 лет. Жалобы на общую слабость, невозможность ходить, нарушение зрения и

речи, боли в ногах. После первого курса лечения разработанным препаратом на фоне общепринятой терапии начал ходить по комнате, улучшилось зрение и речь, исчезли боли в ногах, улучшилось общее самочувствие.

Пример 3. Больная В. 44 года. Диагноз: токсический полиневрит. Парез обоих верхних конечностей, жалобы на боли в руках, общую слабость. После лечения вифендином, преднизолоном, курсом витаминов начала самостоятельно передвигаться, но парез и боли остались.

После курса лечения ГОС боли и парез правой руки исчезли, увеличилась амплитуда движений в конечностях.

Онкологические заболевания.

Одним из лимитирующих моментов в лекарственном лечении злокачественных новообразований является привыкание опухолевых клеток к препаратам. Процесс привыкания можно до известной степени замедлить путем комбинированного применения препаратов с разной структурой и неодинаковым механизмом действия [1].

Кроме того, существенным недостатком современных препаратов является малая избирательность действия в отношении опухолевых клеток. Обычно применение противоопухолевых средств сопровождается серьезными побочными и токсическими эффектами. При этом особенно сильно страдают активно пролиферирующие ткани (костный мозг, слизистая оболочка кишечника). Угнетающе влияют многие препараты на деятельность половых желез. Ряд антибиотиков с противоопухолевой активностью обладают кардиотоксическим действием. Противобластомные средства обладают также иммунодепрессивным, мутагенным и тератогенным действием [1].

Применение ГОС на фоне общепринятой терапии позволило резко поднять эффективность противоопухолевых препаратов при значительном снижении их токсического влияния на организм. Обнаружен эффект отсутствия привыкания или замедления привыкания раковых клеток к химическим препаратам.

ГОС, защищая здоровые клетки организма, делает при этом малозащищенными раковые клетки. Резкое снижение токсического влияния на организм противоопухолевых препаратов позволяет в широких интервалах варьировать их дозировку, с высокой степенью вероятности уничтожая раковые клетки, добиваясь во многих случаях полного излечения. ГОС эффективны при хирургическом удалении опухоли и лучевой терапии. При излечении рака ГОС рекомендуется принимать и в дальнейшем с целью профилактики вторичного заболевания раком.

ГОС назначали больным раком 3-4 стадии молочной железы, гортани, прямой кишки, саркомой тканей грудной клетки в комплексной терапии традиционными средствами.

В качестве германийорганических препаратов были применены моногидрид 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, дитиогерматранилоксид, 1-(триметилсилиокси)герматран, 1-(н-пропокси)-герматран, 1-(триэтилгермокси)герматран, 9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспир

о [4,7] додекан, производное сарколизина и 1-гидроксигерматрана (герматраниловый эфир

DL- α -амино- β -[пара-бис(хлорэтил)аминофенил] пропионовой кислоты гидрохлорид) и другие германийорганические соединения (ГОС).

В качестве противораковых препаратов применялись:

1. Алкилирующие препараты - сарколизин, циклофосфан, тиофосфамид, нитрозометилмочевина и др.

2. Антиметаболиты - метотрексат, фторурацил и др.

3. Антибиотики с противоопухолевой активностью - дактиномицин, рубимицин, блеомицин и др.

4. Цисплатин.

5. Гармональные препараты фосфэстрол и др.

Практически все больные положительно реагировали на подключение ГОС. Улучшилось общее состояние, замедлилось прогрессирование онкопроцесса, наблюдалась ремиссия онкопроцесса, улучшились показатели периферической крови, уменьшились явления интоксикации, улучшилась переносимость цитостатиков, увеличивалась комфортность лечения. Для предупреждения раковых заболеваний ГОС применяют в качестве пищевой добавки.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Гипоксия - ключевой момент развития ишемической болезни сердца. Специфических безопасных антигипоксантов для борьбы с этой патологией практически нет. Появление нового препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний имело бы большое практическое значение.

Применение ГОС при ишемической болезни сердца на фоне общепринятой терапии давало заметный положительный результат. Уменьшились интенсивность и продолжительность болей, аритмия, улучшалось общее самочувствие, постепенно возвращалась трудоспособность, даже в крайне тяжелых случаях. ГОС эффективны для предупреждения инфарктов и внезапной смерти, а также в послеинфарктной терапии. Улучшилась переносимость и уменьшились отрицательные воздействия на организм традиционного лечения.

В качестве германийорганических препаратов были испытаны моногидрат 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, 1-(триэтилгермокси)герматран, 1-(н-бутокси)герматран, 9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспир о[4,7] додекан и др. германийорганические соединения (ГОС).

Германийорганические соединения применялись на фоне общепринятой терапии лечения сердечно-сосудистых заболеваний практически в комплексе со всеми известными лекарственными препаратами:

1. Сердечные гликозиды; строфантин и др.;

2. Противоаритмические средства;

3. Средства понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение (нитроглицерин, препараты пролонгированного действия нитроглицерина - сустак, нитронг; эринит, но-шпа, папаверина гидрохлорид;

4. Средства рефлекторного действия

устраняющие коронарораспазмы - валидол;

5. Антикоагулянты (гепарин и др.);

6. α -адреноблокаторы;

7. Гипотензивные средства различной природы.

Для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний ГОС применяют в качестве пищевой добавки.

Применение германийорганических соединений совместно с анальгетиками и противовоспалительными препаратами.

При применении ГОС моногидрата 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксида, 1-(триэтилгермокси)герматрана с анальгетиками и противовоспалительными препаратами - ацетилсалициловая кислота, парацетамол, амидопирин, анальгин, бутадиион, индометацин и др. наблюдается усиление их анальгетического жаропонижающего и особенно противовоспалительного действия.

В значительной степени снижались побочные эффекты их применения. Снижалось ulcerогенное действие ацетилсалициловой кислоты, бутадииона, индометацина, уменьшалась вероятность развития агранулоцитоза при применении анальгина, амидопирин и бутадииона.

Значительно снижалось отрицательное влияние индометацина на ЦНС (головные боли, головокружение). При применении анальгетиков и противовоспалительных препаратов уменьшались аллергические реакции и явления индивидуальной непереносимости.

Еще более эффективно было новое поколение полученных нами анальгетиков и противовоспалительных препаратов производных 1-гидроксигерматрана и ацетилсалициловой кислоты (герматранилового эфира ацетилсалициловой кислоты), парацетамола (герматранилового эфира параацетаминофенола), анальгина (1-фенил-2,3-диметил-4-(N-метил, N-метансульфонил)оксигерматранил) пирозалон-5), индометацина (герматранилового эфира 1-(пара-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-индо-л-3-уксусной кислоты) и других производных известных лекарственных препаратов, обладающих анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Новое поколение анальгетиков и противовоспалительных препаратов характеризовалось значительным снижением неблагоприятных побочных эффектов (табл. 9).

Применение германийорганических соединений совместно с транквилизаторами.

Германийорганические соединения моногидрат 1-гидрокси-герматрана, дигерматранилоксид, 1-(триэтилгермокси) герматран и другие применяют с производными бензодиазепина-дiazepam, мезапам, феназепам и других лекарственных препаратов.

Германийорганические соединения увеличивают эффективность применения транквилизаторов по всему спектру их действия. Повышалась эффективность применения транквилизаторов для уменьшения бессонницы, для подавления чувств страха, тревоги, возбуждения, напряженности. Увеличивалась их эффективность при лечении различных

психических заболеваний и пограничных состояний, например, шизофрении и невротической симптоматики, депрессивных и ипохондрических состояниях, для купирования синдрома абстиненции при алкоголизме и других заболеваниях.

5 Применение ГОС дает возможность уменьшить эффективную дозу применения транквилизаторов и в значительной степени уменьшить побочные эффекты при их применении: практически не уменьшается быстрота умственной и физической реакции, не снижается работоспособность, не возникает сонливость, головная боль, не наблюдается снижение половой потенции, не возникают кожные поражения и другие

10 побочные эффекты, характерные при применении транквилизаторов. Уменьшается возможность психического и физического привыкания к транквилизаторам.

Профилактика и лечение пародонтоза.

20 Зубные пасты или иные композиции, содержащие биологически активные вещества и ГОС для обработки полости рта предупреждают развитие пародонтоза и эффективно его лечат (табл.8).

Лечение себореи и вульгарных угрей.

25 Вульгарные угри являются одним из наиболее распространенных дерматозов у лиц молодого и юношеского возраста. Мультифакториальная природа заболевания, наличие косметических дефектов на коже лица, груди и спины, хронически-рецидивирующее течение

30 патологического процесса, а также торпидность к проводимой терапии у большинства больных обуславливают основную причину отсутствия надежных методов лечения этого заболевания. Поэтому поиск и применение новых лекарственных средств и форм остается актуальной задачей для дерматологов.

35 Определенным лечебным эффектом обладают препараты на основе супероксидизмутазы, однако их эффективность недостаточна. Было проведено клиническое испытание препарата, содержащего супероксидизмутазу с добавлением ГОС* (лосьон СОД)

40 *ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, 1-(триэтилгермокси)герматран.

45 В исследованиях приняли участие 50 больных (27 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 14 до 31 года. Длительность заболевания у 27 больных (54% испытуемых) составляла в среднем 3 года, у 8 (16%) - 5 лет, у 15 (30%) - 1 год. Распространенный кожный процесс наблюдался у 20 больных (у 11 женщин и 9 мужчин), а ограниченный (с локализацией только на коже лица) у 30 (13 мужчин и 17 женщин). Предшествующая

50 терапия проводилась у 37 из 50 больных (74%), причем 9 больных получало только наружные средства, а у 28 проводилось системное лечение. Параллельное лечение по поводу сопутствующих заболеваний получали 5 больных.

55 Лосьон "СОД" рекомендовали наносить (с помощью спрея) на пораженные участки 2 раза в день (утром и вечером) после туалета лица в течение 10-14 дней. Патогенетическое и симптоматическое лечение пациентам не назначалось с целью получения достоверных данных об эффективности лечения лосьоном

60

"СОД". Каждый больной находился под наблюдением в течение 2 недель.

Тяжесть течения патологического процесса определяется площадью поражения и выраженностью воспалительных явлений. В наших исследованиях наибольший удельный вес составили больные с легкой тяжестью течения (26 пациентов, 52%). В результате наблюдений было выявлено что у 12 пациентов (24%) наметился положительный сдвиг с первых дней лечения, к 7-10 дню у 24 пациентов (48%) отмечалось уплощение пустулезных элементов и ссыхание их в корочки к 12-14 дню у 10 пациентов (20%). Однако у 4 пациентов (48%) к концу лечения отмечалось появление свежих аморфологических элементов.

В результате проведенного лечения у 14 пациентов (6 мужчин и 8 женщин) с диагнозом "вульгарные угри" наблюдалось полное клиническое излечение патологического процесса. У 16 пациентов (8 мужчин и 8 женщин) с вульгарными угрями отмечалось значительное улучшение (большинство патологических элементов в стадии ссыхания элементов в корки и уплощения). У 12 пациентов (3 женщины и 9 мужчин) - улучшение в течение кожного процесса, однако еще оставались очаги острого воспалительного процесса. У 8 пациентов эффекта от проводимой терапии лосьоном "СОД" отмечено не было.

Комплексный препарат является высокоэффективным средством для лечения вульгарных угрей и обладает противовоспалительным действием. Таким образом, применения ГОС резко повысило эффективность лечебного действия супероксидизмутазы.

Таким образом, применение ГОС позволяет значительно повысить индекс лечебного действия известных препаратов при тяжелых заболеваниях: СПИД, оппортунистические инфекции при СПИДе, неврологические поражения центральной и нервной системы, онкологические заболевания, ишемическая болезнь сердца, и др., а также простудных заболеваний, герпетических инфекций, пародонтоза, кожных и других заболеваний.

Однако существует большая группа заболеваний, где предложены эффективные схемы лечения и индекс лечебного действия составляет порядка 90%. К ним относятся различные бактериальные заболевания, язва желудка и др. Авторы патента считают, что применение ГОС оправдано и в данном случае, так как эти заболевания имеют массовый характер и даже 10%, которые не излечиваются при применении традиционных методов и составляют в странах миллионы людей.

Рассмотрим лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с применением и без применения ГОС*.

Противоязвенная активность ГОС* изучена у 23 больных язвенной болезнью (7 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 21 до 62 лет. Длительность заболевания колебалась от 2 до 14 лет. У всех пациентов на момент исследования язвенная болезнь пребывала в стадии выраженного клинического обострения. До поступления в гастроэнтерологическое отделение больные не принимали каких-либо противоязвенных

препаратов. *ГОС - моногидрат-1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, 1-(триметилсилокси)герматран.

В стационаре всем 23 больным опытной группы назначалась традиционная противоязвенная терапия (Н-блокаторы, холинолитики, антациды, репаранты, витамины, лечебное питание), а также ГОС по 0,001 г 2 раза в день за полчаса до еды.

Контрольную группу составили 30 больных язвенной болезнью, сопоставимых с больными опытной группы по полу, возрасту, а также по длительности и характеру течения язвенной болезни. Они получали только традиционное противоязвенное лечение.

Анализировалась динамика клинических проявлений заболевания, эндоскопические данные и секреторная и кислотообразующая функция желудка.

Результаты исследования показали полное отсутствие каких-либо отрицательных побочных явлений у больных, получавших ГОС. Изучение динамики клинической картины у обследуемых показало, что улучшение общего состояния и самочувствия больных опытной группы наступало в среднем в течение первых 4-5 дней пребывания в стационаре, тогда как в контрольной группе такое улучшение отмечалось на 6-8 день.

Болевой синдром был купирован у пациентов, получавших ГОС в среднем через $7,5 \pm 0,8$ дней, а у лечившихся традиционно - через $8,1 \pm 0,6$ дней ($P 0,05$); диспептические явления, соответственно, через $8,2 \pm 0,3$ дней и $9,4 \pm 0,3$ дней ($P 0,05$). Пальпаторная болезненность исчезала в опытной группе в среднем через $14,2 \pm 0,6$ дней, а в контрольной - через $16,4 \pm 0,8$ дней ($P 0,05$). Анализ данных эндоскопического наблюдения показал, что на 19-21 день пребывания в стационаре язвенный дефект зарубцевался у все 23 больных, получавших ГОС; средний срок рубцевания язвы - $20,2 \pm 1,0$ дней. При традиционном лечении 30-ти больных за это же время язва зажила у 26 пациентов, а средний срок рубцевания составил $24,3 \pm 1,2$ дня ($P 0,05$).

Таким образом, индекс лечебного действия поднялся с традиционного порядка 90% до практически 100%, сократились сроки и увеличилась комфортность лечения. Дальнейшее применение ГОС позволило увеличить интервал рецидивов язвенной болезни.

Аналогичные результаты были получены и при лечении других заболеваний, например, бактериальных с отработанными схемами лечения.

ГОС*, как укрепляющие средства для современного человека, ГОС* - моногидрат 1-гидроксигерматрана, дигерматранилоксид, 1-(триметилсилокси)-герматран, 1-(триэтилгермокси)-герматран.

ГОС прошли испытания, как укрепляющие препараты (пищевые добавки) для лиц, ведущих активных образ жизни с большими умственными и эмоциональными нагрузками - бизнесмены, лица творческих профессий, ученые, лица, активно занимающиеся спортом. Всеми, без исключения, было отмечено улучшение общего самочувствия, повышение творческой и общей работоспособности.

При лечении вирусных, бактериальных, онкологических заболеваний и ряда других заболеваний обнаружен эффект, что производные 1-гидроксигерматрана и во многих случаях были более эффективны, чем сам моногидрат 1-гидроксигерматрана.

Особенно были эффективны препараты, содержащие фрагмент лекарственного средства.

Этот эффект объясняется нами медленным, переходящим через ряд стадий гидролизом комплексных препаратов в организме человека. В результате, например, вирусы, микробы или раковые клетки взаимодействуют по крайней мере сразу с тремя препаратами, а учитывая промежуточные стадии при гидролизе с рядом переходных форм препаратов, многие из которых обладают самостоятельной биологической активностью, эффективность лечения возрастает, а возможность адаптации вирусов, микробов или раковых клеток в значительной мере снижается. Этот эффект наблюдается и при других заболеваниях.

Мы назвали этот эффект получением лекарственных препаратов в активной форме (см. схему в конце описания).

Источники информации:

1. Харкевич Д. А. Фармакология. М.: Медицина, 1993, 543 с.

2. Лукевич Э. Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. Биологическая активность соединения германия. Рига: Зинатне, 1990, 191 с.

3. Asai K. Miracle cure: organic germanium. - Tokio: Jpn.Publ.Inc., 1980, 171 p.

5. Sato H., Iwaguchi T. Antitumor activity of new organogermanium compound Ge-132// Can no Rinsho. Nippon-1979, vol.6, N 1, p.79-83.

6. Kakimoto N. Organogermanium sesquioxide: Pat. 55-81890 Jpn. (1980)// C.A. 1981, vol.94, Ref.84305e.

7. Suzuki F., Pollard R.B. Prevention of suppressed interferon gamma production in thermally injured mice by administration of a novel organogermanium compound Ge-132// J.Interferon Res.1984, vol.4, N 2, p.223-233.

8. Aso H., Suzuki T., Ebina T., Ishida N. Antiviral activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) in mice infected with influenza virus// J.Biol. Response Modif. 1989, vol.8, p.180.

9. Sawai K., Kurono M., Sano K., Mitam T. et al. Use of a composition containing organic germanium for treating AIDS and in the production of interferon: Eur.pat. 360776 (C1 A 61 R 33/24) 23 May 1990.

10. Sawai K., Kurono M., Awaya I., et al. Composition containing Organogermanium compound and immunity - adjusting agent composing the composition: Pat. (5 340 806 (K1. 514-184) USA; 23 Aug. 1994.

11. Sato T. Organic germanium polymers as therapeutic agents: Pat. 55-167222 Jpn.(1980)/ C.A. 1981, vol.94, Ref.185729 b.

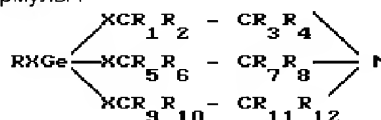
12. Редфильд Р. Р., Бурк Д.С. - Клиническая картина инфекции вирусом СПИДа //В мире науки. -N 12. 1988, с. 60-69 (Scientific Amerikan-Okt. 1988, vol.259, N 4).

13. Миллз Дж., Мазур Г. Инфекции, связанные со СПИДом./ В мире науки. N 10, 1990, с. 26-34 (Scientific Amerikan, August 1990, vol.263, N 2).

14. Селко Д.Дж. Амилоидный белок и болезнь Альцгеймера./ В мире науки. N 1, 1992, с.28-36. (Scientific American. Nov. 1991, vol.265, N 5).

Формула изобретения:

1. Способ усиления лечебного эффекта лекарственных средств путем применения лекарственного средства вместе с химическими соединениями, отличающийся тем, что в качестве химических соединений применяют 1-гидроксигерматран(герматранол), 1-гидрокси-1-герма-2,8-9-триокса-5-азабицикло [3.3.3]ундекан) и его производные общей формулы I



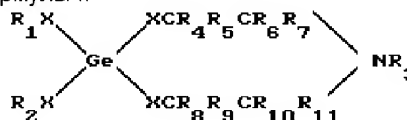
где R₁ водород, или органический радикал, или элементоорганический радикал, в том числе производное лекарственных препаратов;

R₁ R₁₂ водород или органический радикал;

X кислород или сера;

и/или производные

1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана общей формулы II



где R₁ R₂ водород, или органический радикал, или элементоорганический радикал, в том числе производное лекарственных препаратов;

R₃ R₁₁ водород или органический радикал;

X кислород или сера;

радикалы R₁ и R₂ могут быть химически связаны друг с другом,

перед применением добавляют в лекарственное средство и вводят перорально в виде инъекций или местно из расчета 0,001 0,1 г в день.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при использовании в качестве лекарственных средств биологических веществ, содержащихся в пище, 1-гидроксигерматран и его производные и/или производные 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана применяют в концентрации 0,001 1,0

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что при использовании в качестве лекарственных средств биологически активных веществ, содержащихся в травах и другом растительном сырье, 1-гидроксигерматран и его производные и/или производные 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана вводят в лекарственную форму растительного сырья в концентрации 0,001 1,0%

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при использовании в качестве лекарственных средств биологически активных веществ, содержащихся в гигиенических и косметических средствах, в том числе в составе кремов, мазей, губных помад, лосьонов, зубных паст, шампуней, мыл и др. 1-гидроксигерматран и его производные и/или производные 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана вводят в

эти средства в концентрации 0,001 1,0%

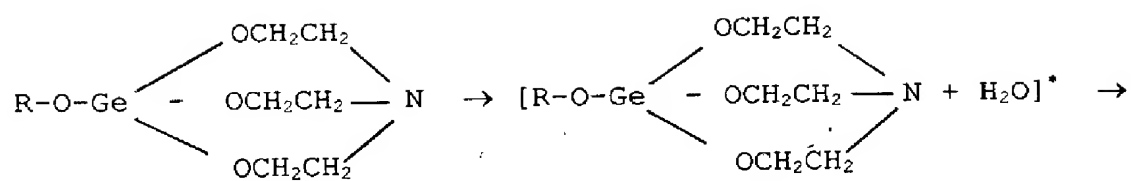
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве германийорганических соединений применяют моногидрат 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-5-азабицикло[3.3.3] ундекана(моногидрат-1-гидроксигерматрана), дигерматранилоксид, 1-(триметилсилокси)-герматран, 1-(этоксигерматран, 1-этоксигерма-2,8,9-триокса-5-азабицикло[3.3.3] ундекана-3-он, 1-(триэтилгермокси)-герматран, 1-(н-пропокси)-герматран, 1-н-пропокси-1-герма-2,8,9-триокса-5-азабицикло[3.3.3] ундекан-3,7-дион, моногидрат 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-3-метил-5-азабицикло[3.3.3] ундекана, дитиогерматранилоксид, 9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро[4,7]додекан.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве германийорганических соединений применяют химические соединения 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-5-азабицикло[3.3.3] ундекана и/или 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана, включающие фрагмент известных лекарственных препаратов.

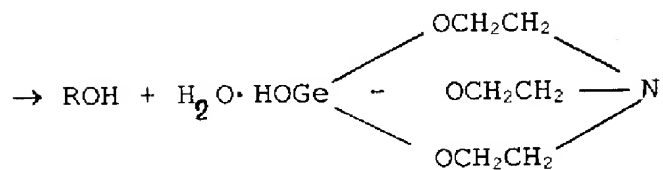
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве германийсодержащих соединений, содержащих фрагмент известных

лекарственных препаратов, применяют производные 1-гидроксигерматрана с ацикловиром (9-(2-оксигерматранил)этоксиметилгуанин), или с сарколизином (герматраниловый эфир DL-α-амино-β-[пара-бис(β-хлорэтил)аминофенил]пропионовой кислоты гидрохлорид), или с ГАМК (герматраниловый эфир γ-аминомасляной кислоты), или с ацетилсалициловой кислотой (герматраниловый эфир ацетилсалициловой кислоты), или с парацетамолом (герматраниловый эфир параацетаминофенола), или с анальгином (1-фенил-2,3-диметил-4)(N-метил, N-метансульфонилоксигерматранил) пиразолон-5), или с индометацином (герматраниловый эфир 1-(пара-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-индол-3-уксусной кислоты), или с фталазолом (2-[пара-орто)-герматранилоксикарбонилбензамидо]-бензолсульфамидо] тиазол), или с ампициллином (герматраниловый эфир 6-D(-)-α-аминофенилацетамидо]пенициллановой кислоты), или производное 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана и адреналина (2,3-[4'-(L-1"-гидрокси-2"-диметиламино)этил] бенз-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро[4,7]додекан).

Схема



ряд переходных активных форм



ROH - лекарственный препарат, где R также и $\text{R}^1\text{C}^{\text{O}}_{11}$ -

RU 2104032 C1

RU 2104032 C1

Таблица 1

**Эффективность препаратов
при экспериментальном герпесе морских свинок**

Группа животных №№	Препарат концентрация	Длительность заболевания		Суммарный индекс выраженности симптоматики	Индекс лечебного действия, (ИЛД)	
		Сутки	Р		%	Р
№1	контроль	15,0±3,2		51,0		
№2	фоскарнет 20 мг - 1 раз в сутки	14,0±1,96	>0,05	43,0	15,0	>0,05
№3	фоскарнет 20 мг+ГОС* 1 мг в сутки	9,25±2,99	<0,05	19,5	61,7	<0,001

* ГОС-моногидрат 1-гидроксигерматрана

Таблица 2

Локализация сыпи

Локализация	Пол	
	мужской	женский
лицо	2	20
наружные гениталии	5	2
пальцы рук	-	2
задняя поверхность бедра	-	1

Таблица 3

**Результаты применения противогерпетического профилактического крема,
в зависимости от локализации процесса и фазы его развития**

Результаты лечения	Локализация сыпи											
	лицо			наружные гениталии			пальцы рук			бедро		
	фа- зы	процесса		фа- зы	процесса		фа- зы	процесса		фа- зы	процесса	
	1	11	111	1	11	111	1	11	111	1	11	111
Высокая эффектив- ность	8			4								
Эффектив- ность		12			8			1			1	
Без эффекта			2						1			

Таблица 4

Использование производных 1-гидроксигерматрана и 1-герма-2,8-диокса-5-азоциклооктана (ГОС) и различных противовирусных препаратов для лечения герпетических заболеваний (наблюдалось значительное снижение побочных эффектов при применении комплексных препаратов)

№№ п/п	Производное ГОС	Структурная формула	Противогерпетический препарат	Относительная эффективность лечения герпетических инфекций
1	2	3	4	5
1	-	-	фоскарнет натрия	~0,25*
2	-	-	ацикловир	~0,5*
3	моногидрат 1-гидроксигерматрана		фоскарнет натрия	~1*
4	дигерматранилоксид		фоскарнет натрия	~1,1*
5	дигерматранилоксид	-H-	ацикловир	~1,2*
6	9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро [4,7] додекан		фоскарнет натрия	~1,1*
7	Производное 1-гидроксигерматрана ацикловира (Ац) Ац - Ацикловир		-	~1,4*
8	Моногидрат-1-гидроксигерматрана		видарабин	~2,0**
9	1-(триметилсилилокси)герматран		идоксуридин	~1,7***

* - лечение вируса простого герпеса

** - увеличение индекса лечебного действия при лечении герпетического энцефалита (индекс лечебного действия видарабина принят за 1)

*** - увеличение индекса лечебного действия при лечении кератитов (индекс лечебного действия идоксуридина принят за 1)

Таблица 5

Лечение простудных заболеваний и выработки иммунитета
против гриппа производными 1-гидроксигерматрана и производные
1-герма-2,8-диокса-5-азациклооктана (ГОС)

№№	Производное ГОС	Структурная формула	Лечебный препарат	Эффек- тивность при про- студных заболе- ваний	Относительная эффективность при выработке иммунитета про- тив гриппа или снижение тяжести повторного забо- левания гриппом
1	2	3	4	5	6
1*	моногидрат 1-гидроксигер- матрана		мин- тандан	эффек- тивен	~1,3
2*	дигер- матранилоксид		оксолин	эффек- тивен	~1,3
3*	1-(триметил- гермокси) герматран		фос- карнет		~1,2
4	1-(н-пропокси) герматран		физиоло- гически активные вещества, содержа- щиеся в пище	эффек- тивен	~1
5	Производное пирокатехина и 1-герма-2,8- диокса-5- азациклооктана		- "	эффек- тивен	~1,1
6	1-ацето- ксигерматран		- "	эффек- тивен	~1
7	1-этокси-1- герма-2,8,9- триокса-5- азабицикло[3,3, 3]ундекан-3-он		- "	эффек- тивен	~1

* - в комплексном препарате снижаются побочные эффекты лекарственных средств

Таблица 6

Лечение СПИДа и оппортунистических инфекций при СПИДе производными 1-гидроксигерматрана и производными 1-герма-2,8-диокси-5-азациклооктана (ГОСТ)

№№	Производное ГОСТ	Структурная формула	Эффективность лечения оппортунистических заболеваний на фоне общепринятой терапии**	Относительная эффективность при лечении СПИДа на фоне применения азотодимидина***
1	моногидрат 1-гидрокси-герматрана	$\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HOGe} \begin{array}{l} \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \searrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	эффективен	~1
2	дигерматра-нилоксид	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} \\ \text{N} \nearrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array} \text{Ge} \begin{array}{l} \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \searrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	эффективен	~1,2
3	1-(триэтил-гермокси) герматрон	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{GeOGe} \begin{array}{l} \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \searrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	эффективен	~1,1
4	моногидрат 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-3-метил-5-азабицикло [3,3,3] ундекана	$\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HOGe} \begin{array}{l} \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \searrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	эффективен	
5	моногидрат 1-гидрокси-1-герма-2,8,9-триокса-3-метил-5-азабицикло [3,3,3] ундекана	$\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HOGe} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \nearrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \searrow \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	эффективен	~1
6	9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро[4,7] додекан	$\text{Me-N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \nearrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array} \text{Ge} \begin{array}{l} \nearrow \text{O-CH}_2 \\ \nearrow \text{O-CH}_2 \end{array}$	эффективен	~1

- * - Применение ГОС снижает побочные эффекты при применении лекарственных препаратов
- ** - Эффективность лечения оппортунистических инфекций при СПИДе повышается в среднем в 1,5-2 раза
- *** - Относительная эффективность лечения СПИДа азидотимидином без применения ГОС составила ~0,5

RU 2104032 C1

RU 2104032 C1

Таблица 7

Лечение болезни Альцгеймера производными 1-гидроксигерматрана
и производными 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана (ГОС)

№№	Производное ГОС	Структурная формула	Лекарственный препарат	Эффективность лечения болезни Альцгеймера
1	2	3	4	5
1	моногидрат 1-гидроксигерматрана	$\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HOGe} \begin{array}{l} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	физиологически активные вещества, содержащиеся в пище	~1
2	"	"	пирацетам	~1,2
3	"	"	аминалон	~1,1
4	дигерматранилоксид	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \text{N} \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \diagup \text{GeOGe} \begin{array}{l} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array}$	пирацетам	~1,3
5	Производное 1-герма-2,8-диокса-5-азабициклооктана и андреналина	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \text{Me} \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \diagup \text{Ge} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2 \end{array} \end{array}$	физиологически активные вещества, содержащиеся в пище	~1,1
6	1-(триметилсиликси) герматран	$(\text{CH}_3)_3\text{SiOGe} \begin{array}{l} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	пирацетам	~1,1
7	1-(триметилсиликси) герматран	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{GeOGe} \begin{array}{l} \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	пирацетам	~1,2
8	геманиловый эфир γ-Амино-масляной кислоты	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \begin{array}{l} \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{OCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \text{N}$	физиологически активные вещества, содержащиеся в пище	1,1
9	9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро[4,7] додекан	$\text{Me}-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array} \text{Ge} \begin{array}{l} \text{O}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O}-\text{CH}_2 \end{array}$	пирацетам	1,1

RU 2104032 C1

RU 2104032 C1

Таблица 8

Лечение пародонтоза производными 1-гидроксигерматрана и производными
1-герма-2,8 диокса-5-азациклооктана (ГОС)

№№	Производное ГОС	Структурная формула	Лекарственный препарат	Относительная эффективность при лечении пародонтоза
1	2	3	4	5
1	моногидрат 1-гидроксигерматрана			~1
2	-	-	композиция (зубная паста) содержащая экстракты трав, имеющий противовоспалительный характер	~1,3
3	-	-	экстракты трав и фоскарнет натрия	~1,4
4	дигерматранилоксил		экстракты трав и трихапол*	~1,4
5	9-метил-1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5-гермаспиро [4,7] додекан		экстракты трав и фоскарнет натрия	~1,4

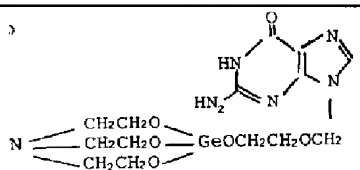
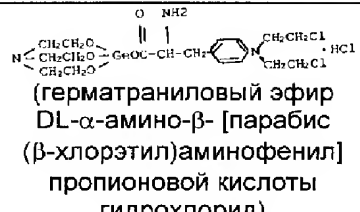
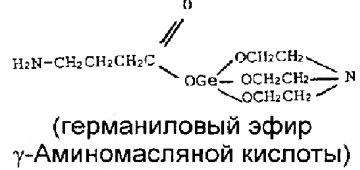
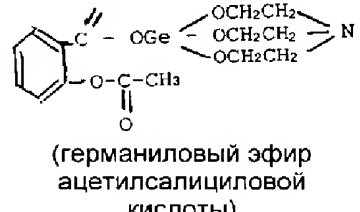
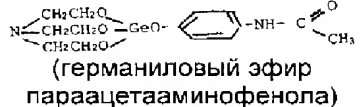
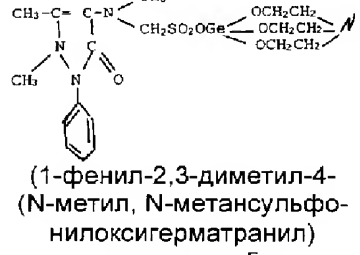
* - наблюдалось значительное снижение побочных эффектов, характерных при применении трихапола

RU 2104032 C1

RU 2104032 C1

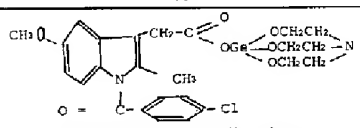
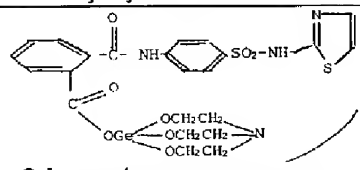
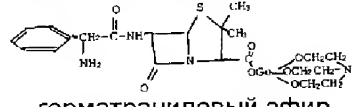
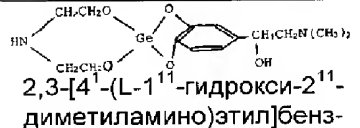
Таблица 9

Производные 1-гидроксигерматрана и производные
1-герма-2,8-диокса-5-азациклооктана, содержащие
в качестве заместителя лекарственный препарат*

№№ п/п	Производное ГОС	Лекарствен- ный препарат, используемый в качестве заместителя	Медицинское использова- ние	Увеличение эф- фективности комплексности комплексного препарата по отношению к при- менению отдель- ных препаратов**
1	2	3	4	5
1	 9-(2-оксигерматранил) этоксиметилгуанин	ацикловир	противо- вирусный препарат	~1,20
2	 (герматраниловый эфир DL-α-амино-β- [парабис (β-хлорэтил)аминофенил] пропионовой кислоты гидрохлорид)	сарколизин	противо- опухолевый препарат	~1,25
3	 (германиловый эфир γ-Аминomásляной кислоты)	ГАМК	ноотропное средство	~1,2
4	 (германиловый эфир ацетилсалициловой кислоты)	ацетил- салициловая кислота	анальгетик (анальгети- ческое проти- вовоспали- тельное и жаропо- нижающие свойства)	1,25
5	 (германиловый эфир парацетаминофенола)	парацетамол	- "	1,25
6	 (1-фенил-2,3-диметил-4- (N-метил, N-метансульфо- нилоксигерматранил) пиразолон-5)	анальгин	- "	1,2

RU 2104032 C1

RU 2104032 C1

1	2	3	4	5
7	 <p>(германиловый эфир 1-(пара-хлорбензоил)- 5-метокси-2-метилиндол- 3-уксусной кислоты)</p>	индоме- метацин	—	~1,2
8	 <p>2-[пара-(орто-герматрани- локсикарбонилбензамино)- бензолсульфамидо]-тиазол</p>	фтапазол	Анти- микробное средство	~1,25
9	 <p>герматраниловый эфир 6-[D(-)-α-амино- фенилацетида]- пенициллановой кислоты</p>	ампицилин	антибиотик	~1,25
10	 <p>2,3-[4'-(L-1'-гидрокси-2''- диметиламино)этил]бенз- 1,4,6,12-тетраокса-9-аза-5- гермаспиро[4,7]додекан</p>	андреналин	средство, стимули- рующее адрено- рецепторы	~1,20

* При применении комплексных препаратов наблюдалось значительное снижение отрицательных побочных эффектов

** Эффективность отдельного совместного применения препаратов принята за 1